·综述与专论·

内质网应激在肝脏疾病中的研究进展

李川，吴云冲，杨颜颜，卢桃，刘玉娟，林世德*

563000 贵州省遵义市，遵义医科大学附属医院感染科
*通信作者：林世德，教授/博士生导师；E-mail：linshide6@zmc.edu.cn

【摘要】 大量研究证实内质网应激（ERS）与肝脏疾病的发生、发展密切相关，但 ERS 与肝脏疾病进展的关联机制目前尚未明确，还需进一步探索。诸多研究发现，适度的 ERS 能激活未折叠蛋白反应（UPR）以保护细胞，而严重或持续的 ERS 将诱导细胞发生凋亡。因此，探讨 ERS 在肝脏疾病发病机制中的作用可能有助于发现新的治疗策略。故本文就 ERS 和 UPR 在多种肝脏疾病中的研究现状及其潜在治疗策略进行阐述。

【关键词】 肝病；内质网应激；未折叠蛋白反应；细胞凋亡；炎症
【中图分类号】 R 256.4　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0545

Advances in Endoplasmic Reticulum Stress in Liver Diseases

*LI Chuan，WU Yunchong，YANG Yanyan，LU Tao，LIU Yujuan，LIN Shide**
Department of Infectious Diseases，Affiliated Hospital of Zun yi Medical University，Zunyi 563000，China
**Corresponding author：LIN Shide，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：linshide6@zmc.edu.cn*

【Abstract】 A large number of studies have confirmed that endoplasmic reticulum stress（ERS）is closely related to the development and progression of liver diseases，but the mechanism of the association between ERS and liver disease progression has not been clarified and needs to be further explored. Numerous studies have found that moderate ERS can activate the unfolded protein response（UPR）to protect cells，while severe or persistent ERS can induce apoptosis. Therefore，exploring the role of ERS in the pathogenesis of liver diseases may help to discover new therapeutic strategies. This paper describes the current research status and potential therapeutic strategies of ERS and UPR in various liver diseases.

【Key words】 Liver disease；Endoplasmic reticulum stress；Unfolded protein reaction；Cell apoptosis；Inflammation

内质网（endoplasmic reticulum，ER）是细胞内重要的细胞器，可促进线性多肽和蛋白质的适当折叠。此外，ER 不但是体内多种物质合成的重要场所，而且还维持细胞内 Ca2+ 的浓度。研究发现，当某些生理或病理因素引起机体稳态紊乱时，大量未折叠和/或错误折叠的蛋白在 ER 腔内聚集，诱发内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）[1-2]。ERS 激活未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR），通过阻止新蛋白的合成和增加未折叠蛋白的降解，最终减少 ERS 以恢复 ER 稳态[1，3]。若 ERS 持续时间过长，ER 稳态无法及时恢复，UPR 可激活细胞内的凋亡信号诱导其凋亡[4]。诸多研究发现，ERS 与多种肝脏疾病的发生、发展密切相关[5]。因此，探讨 ERS 在肝脏疾病发病机制中的作用具有重要临床意义。

1　ERS

ER 广泛存在于各种真核细胞中，是一种非常敏感的细胞器，任何不利因素都可能导致其内环境平衡紊乱。正常情况下，ER 分子伴侣蛋白，如葡萄糖调节蛋白 78（glucose regulating protein78，GRP78）与 ER 膜蛋白紧密结合而处于失活状态，从而保持 ER 的稳定性。当发生 ERS 时，大量未折叠和/或错误折叠蛋白在 ER 腔内聚集并竞争性与 GRP78 结合，从而激活 UPR[6]。真核细胞适应 ER 核信号 UPR 系统，以缓解 ERS 或阻止细

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81860114）
引用本文：李川，吴云冲，杨颜颜，等．内质网应激在肝脏疾病中的研究进展［J］．中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0545.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
LI C，WU Y C，YANG Y Y，et al. Research progress of endoplasmic reticulum stress in liver diseases［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

胞凋亡。当发生轻至中度 ERS 后，UPR 被启动以纠正未折叠或错误折叠的蛋白质使 ER 内稳态恢复，这种类型的 UPR 被称为“适应性或细胞保护性”UPR。然而在发生严重或持续的 ERS 后，UPR 则被过度激活，导致细胞内凋亡信号被激活，这种类型的 UPR 被称为“不适应或终末期”UPR[7]。

2 ERS 信号通路

在哺乳动物细胞内 UPR 信号是由 3 种 ER 跨膜蛋白启动，通常被称为 UPR 的 3 条分支传感器[6]：分别为活化转录因子 6（activating transcription factor 6，ATF6）、蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R-like ER kinase，PERK）、肌醇需求蛋白 1（inositol requiring enzyme 1，IRE1）。当激活 ATF6、PERK 和 IRE1 将调节下游多个基因的转录，从而促进蛋白质的正确折叠有助于重建 ER 的稳态[8-9]。

2.1 ATF6 通路

ATF6 是一种跨膜蛋白，在哺乳动物中存在两种亚型：ATF6α 和 ATF6β，它们含有不同的转录激活结构域。在生理状态下，ATF6α 和 ATF6β 的分子量分别为 90 KD 和 110 KD。发生 ERS 时，分别被酶解成 50 KD 和 60 KD，分别与 GRP78 解离。在高尔基体内 ATF6 被蛋白裂解酶 S1P、S2P 剪切，被剪切活性片段进入细胞并作为转录因子迁移到细胞核，诱导 ER 伴侣蛋白，如糖调节蛋白 94（glucose regulated protein94，GRP94）、C/EBP 同源蛋白（C/EBP-homologous protein，CHOP）、编码结合蛋白 1（X-box binding protein1，XBP1）、GRP78 的表达[8]。

2.2 IRE1 通路

IRE1 在哺乳动物分别有 IRE1α 和 IRE1β 两种亚型。IRE1α 广泛表达，并通过其激酶和胞浆内切核酸酶结构域介导下游信号传导[10]。当与 GRP78 解离后，IRE1α 寡聚化和自身磷酸化诱导构象变化并激活核糖核酸酶结构域；同时，错误或未折叠的蛋白也能直接与 IRE1α 结合，从而诱导结构变化[11]。有研究发现，IRE1 mRNA 在肠上皮细胞中表达，推测 IRE1β mRNA 参与了消化组织特异性的表达[10]。此外，IRE1 还参与调节各种生物进程的活性，如蛋白质折叠、ER 相关蛋白质降解（ER-associated degradation，ERAD）和脂质合成。其中，IRE1α 激活还可导致 c-Jun N- 末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）和 ER 特异性半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（Caspase）12 的活化，从而诱导细胞的凋亡[12]。

2.3 PERK 通路

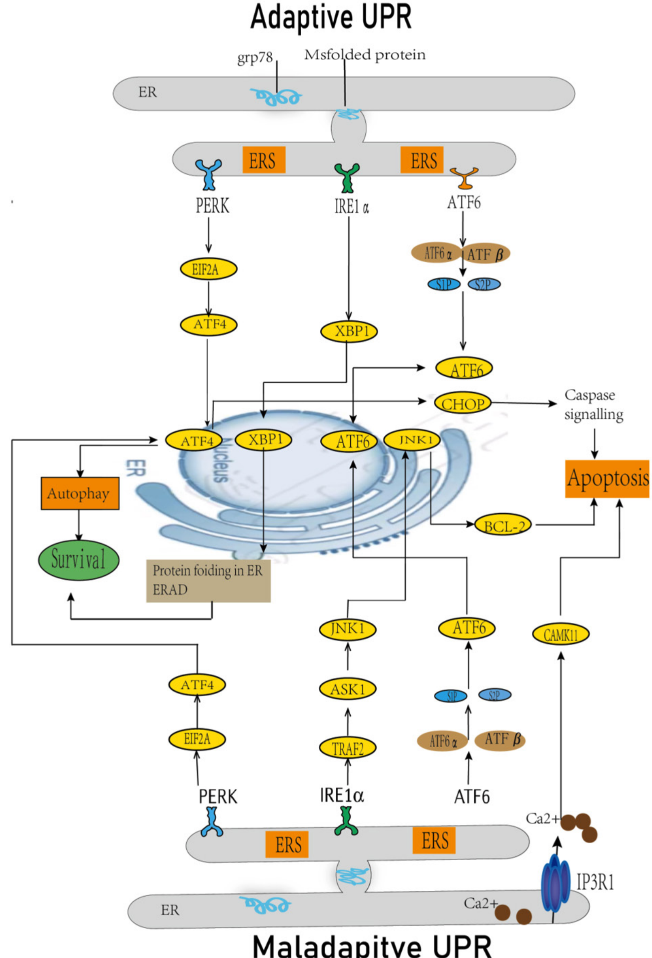
PERK 是一种跨膜蛋白，其主要底物是异源三聚体真核生物翻译起始因子 2α（phosphorylation α subunit of eukaryotic initiation factor，EIF2α）蛋白激酶家族，其 UPR 的激活过程与 IRE1 相似。ERS 时，PERK 会自身磷酸化并激活 EIF2α，可降低 ER 中蛋白质的翻译和折叠，从而减少蛋白质合成。有研究发现，PERK 还能促进转录因子 ATF4 的翻译，并与多种应激通路、UPR 相关炎症信号、ER 分子伴侣转运、抗氧化应激以及自噬等密切相关[13]，与此同时，本研究还发现 ATF4 能促进下游 CHOP 基因的表达，而 CHOP 被认为是 EIF2α 和 ATF4 下游较关键的促凋亡因子之一，与肝脏疾病的发病机制密切相关。ERS 激活时，ATF4 的过表达能增加生长抑制 DNA 损伤因子的转录，其中 CHOP 的表达最明显。然而，过表达 CHOP 不仅能抑制抗凋亡基因的表达，还可激活促凋亡基因表达，导致肝细胞凋亡。

此外，在 UPR 激活过程中，ATF6、PERK 和 IRE1α 之间可能存在串扰的复杂关系。当发生 ERS 时，会产生大量未折叠或错误折叠蛋白与 GRP78 结合，导致 UPR 通路的 PERK、ATF6 和 IRE1α 分支激活，并启动各自的信号级联反应。PERK 和 IRE1α 的二聚化和磷酸化激活了其各自的下游通路，即 PERK 磷酸化 EIF2α-ATF4 和 IRE1α 剪接的 XBP1，以促进细胞存活。然而，ATF6 则被招募到高尔基体，由 S1P 和 S2P 酶处理剪切后的 ATF6 则进入到细胞核诱导靶基因的表达，促进细胞存活。反之，如适应性 UPR 不能及时纠正 ER 稳态，则 ERS 加重或持续表达，将会诱导为终末期 UPR，激活 PERK-EIFA-ATF4-CHOP、ATF6-CHOP、IRE1α- 肿瘤坏死因子受体相关因子 2（TRAF2）- 凋亡信号调节蛋白 1（ASK1）-JNK1 以及钙离子信号通路，最终导致细胞死亡（图 1）。

3 ERS 与肝脏相关疾病

3.1 ERS 与酒精性肝病（ALD）

酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）是因长期大量饮酒导致的肝脏损伤，起初通常表现为脂肪肝，进一步加重可发展为酒精性肝炎、肝纤维化及肝硬化，甚至引起肝癌。以往研究表明，在 ALD 患者中，肝细胞内存在脂质代谢紊乱，导致神经酰胺大量聚集，诱导 ERS 的产生和胰岛素抵抗[15]。还有研究表明，肝细胞内铁离子过量可激活 IRE1α 和 PERK 诱导 ERS，从而使肝细胞更易受损伤[16]。使用酒精喂养小鼠可促进 PERK 激活和 ATF4 依赖的烟酰胺 N- 甲基转移酶（nicotinamide N-methyltransferase enzyme，NNMT）上调，表明 PERK-ATF4-NNMT 轴上调与饮酒导致脂肪变性有关[14]。最新研究发现，白桦酸（betulinic acid，BA）可缓解酒精诱导的肝损伤，其机制是通过抑制 ERS 使 GRP78、GRP94、p-IRE1α 和 p-PER 表达，减轻肝细



注：ER= 内质网，ERS= 内质网应激，Grp78= 葡萄糖调节蛋白 78，PERK= 蛋白激酶 R 样内质网激酶，IRE1α= 肌醇需求蛋白 1，ATF6= 活化转录因子 6，EIF2α= 异源三聚体真核生物翻译起始因子 2α，ATF4= 活化转录因子 4，XBP1s= 剪接 X 盒结合蛋白 1，ATF6α= 活化转录因子 α，ATF6β= 活化转录因子 6β，CHOP=C/EBP 同源蛋白，ASK1= 凋亡信号调节蛋白 1，BCL2= 凋亡信号相关蛋白，ERAD=ER 相关降解，JNK1=Jun N 末端蛋白 1，TRAF2= 肿瘤坏死因子受体相关因子 2，CAMK Ⅱ = 钙调蛋白依赖蛋白激酶 Ⅱ，IP3R1=1，4，5- 三磷酸肌醇受体 1，Nucleus= 细胞核，Autophay= 自噬，Apotosis= 凋亡。

图 1 适应性未折叠蛋白反应和非适应性未折叠蛋白反应示意图

Figure 1 Schematic diagram of adaptive unfolded protein response and maladaptive unfolded protein response

胞凋亡及肝损伤，从而有效改善 ALD [15]。由此，进一步探讨 ERS 与 ALD 的发生发展关系，可能在 ALD 临床治疗方面有重要意义。

3.2 ERS 与非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）

NAFLD 的临床特点是肝脏脂质蓄积为特点并伴有胰岛素抵抗，其肝脏脂肪含量达到 5%~10%。NAFLD 包括单纯性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化，最终发展成肝细胞癌 [16]。近几年，有学者提议将 NAFLD 更命为代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）[17]。迄今为止，MAFLD 的发病机制尚不清楚。研究发现在 MAFLD 中，ERS 和 UPR 参与了脂肪变性、炎症和纤维化 [18]。还有研究发现，IRE1α 信号通过 XBP1 的产生和调节性降解作用（regulated IRE1-dependent decay，RIDD）与 MAFLD 相关 [19]。发现肝脏特异性敲除 IRE1α 会导致肝脏纤维化和炎症加剧，提示 IRE1α 对 NASH 具有保护作用 [20-21]。萝卜硫素（sulforaphane，SFN）可通过肠肝循环改善高脂肪和高果糖饮食引起的 NAFLD [22]。

已有研究证实，恩格列净可抑制 Caspase8 的裂解减少细胞凋亡，以缓解 NAFLD 进展可能与其减少 ERS 相关蛋白水平有关 [25]。研究还发现，胰岛素抵抗和 2 型糖尿病在 NAFLD 的发病机制中有重要联系，如胰高血糖素样肽 1（GLP-1）可作用于 ER 蛋白（endoplasmic reticulum protein 46，ERp46）抑制 ERS 的激活，减缓 NAFLD 的发生 [26]。近来诸多研究发现，如活化的 T- 细胞核因子 1 通过激活 ERS 和 UPR 诱导肝细胞损伤和炎症，进一步加快 NAFLD 进展 [27]。植物甾醇 α- 亚麻酸酯（α-linoienic acid ester of plant sterol，ALA-PS）能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）路径对高脂饮食小鼠模型中 ERS 诱导的肝细胞凋亡具有保护作用，其机制可能是通过抑制 IRE1α/TRAF2/NK 信号通路以减弱 ERS 引起的细胞凋亡 [28]。

3.3 ERS 与药物性肝损伤

肝脏是人体重要的代谢器官，各种药物和毒物都需要经其代谢和排泄，其中 ER 更是重要的生物转化位点，大多数化合物均通过 CYP450 酶系统将有害物质转化为无活性成分排泄，此过程会影响 ER 稳态失衡，激活 ERS [29]。有报道示，四氯化碳（carbon tetrachloride，CCL4）可经 ERCYP2E1 代谢途径产生高活性三氯过氧化物酶自由基破坏脂质和蛋白质，引起脂质过氧化和蛋白质异常聚集。同时，CCL4 还能影响高尔基体代谢平衡和细胞内钙离子紊乱，最终导致肝细胞死亡。此外，在对乙酰氨基酚（acetaminophen，APAP）诱导的急性肝损伤动物模型中发现 ATF6、CHOP 和 Caspase12 过表达，表明 ERS 在中毒性肝损伤中可能发挥重要作用。最近有研究发现，镉可以通过激活 PERK-EIF2α-ATF4-CHOP，IRE1α-XBP1 和 ATF6-CHOP ERS 相关信号通路，引起 ERS 相关因子 GRP78、PERK、EIF2α、ATF4、CHOP、IRE1α、XBP1 和 ATF6mRNA 过表达和蛋白水平升高 [30]。发现阿维拉林可通过抑制 ERS 减少铅诱导的肝糖代谢紊乱 [31]。由此可知，ERS 与药物性肝损伤的发生发展中可能有着密切关系。

3.4 ERS 与病毒性肝炎

我国以乙型病毒性肝炎（hepatitis B virus，HBV）和丙型病毒性肝炎（hepatitis C virus，HCV）最常见。

以往研究发现，大量的 HBV 病毒复制产物蛋白在 ER 腔内异常聚集可激活 UPR，而 UPR 不能应对 ERS，最终导致肝细胞死亡[32]。HBVs 抗原和 e 抗原的突变以及抗 HBV 药物耐药的产生可能与 ERS 有关[33]。研究还发现，HCV 存在 E1 和 E2 两种包膜蛋白，可通过 PERK 特异性激活 CHOP，从而导致肝细胞损伤[34]。在乙肝表面抗原蓄积时，干扰素可通过降低 UPR 诱导 ERS 导致相关蛋白减少细胞死亡[32]。最新研究发现，在慢性 HBV 感染患者的肝组织中，抗 CCDC88A/GIV 多克隆抗体显著表达，促进 HBV 复制和分泌，并导致其在 ER 腔中过度积累，从而触发 ERS 以激活 UPR[35]。在丙型肝炎患者的肝活检中发现 ATF4 和 CHOP 蛋白水平上调[36]。还有研究表明，乙肝病毒表面抗原（SHBs）可激活 IRE1、PERK 和 ATF6 路径，从而导致血管内皮生长因子 A（VEGFA）过度表达和分泌，可能也进一步促使肝细胞癌的发生、发展。

综上所述，肝炎病毒的长期反复感染导致大量的病毒复制产物蛋白质在 ER 内异常聚集，可能会引起 UPR 功能下降导致肝脏炎症进一步加重。因此，早期干预和预防 HBV 的发生发展具有重要的临床意义[37]。

3.5 ERS 与肝纤维化及肝硬化

肝纤维化是细胞外胶原纤维累积导致的一种病理状态，常伴有炎症，可发展为肝硬化甚至肝癌。正常情况下，当肝脏受损伤时，肝细胞会讯速再生修复损伤。然而，若持续损伤或过重时，肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）会转化为肌成纤维细胞。HSC 是肝纤维化发生发展的重要环节。当发生纤维化时，会诱使Ⅰ型前胶原的转录进入 ER，通过高尔基体分泌释放到细胞外基质中。研究发现，血管紧张素Ⅱ（Ang-Ⅱ）能通过介导炎性细胞因子产生、胶原合成、细胞增殖和细胞有丝分裂形成，导致肝纤维化的进展[38]。Maier 等[39]发现，参与Ⅰ型胶原分泌的蛋白质 TANGO1 的缺失导致Ⅰ型前胶原纤维在 ER 中滞留，促进 UPR 介导 HSC 凋亡，从而减轻小鼠和人类组织样本的肝纤维化，该项研究还发现，IRE1α-XBP1s 可以在转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β）治疗后诱导 TangO1 上调[39]，表明 TangO1 通过介导 HSC 稳态对纤维化至关重要。

此外，无论是 CCL4 诱导的小鼠肝纤维化，还是硫代乙酰胺诱导的 SD 大鼠肝硬化都可能伴随着 ERS 的发生，诱导 UPR 三条通路的激活，而种特异性的抗炎症抑制剂 TPPU 对其诱导肝纤维化及肝硬化的治疗作用证实了这一点[40]。另外，苏伟等[41]也发现了塞来昔布能减轻 ERS，有效地缓解了肝纤维化和肝硬化的进展。由此，肝纤维化和肝硬化的发生可能都伴随着严重 ERS 促使 UPR 的激活，从而促进了疾病的发展。在此背景下，通过有效地抑制 UPR 通路有可能是改善肝纤维化和肝硬化新的治疗策略。

3.6 ERS 与肝衰竭

肝衰竭是指肝脏合成、解毒、代谢、免疫等功能在多种因素共同作用下发生严重障碍的一种终末期肝病。在慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）患者中，ERS 相关蛋白水平或基因表达（如 GRP78、PERK 和 ATF4）存在差异。与肝硬化患者相比，ACLF 患者中的 XBP1、caspase3、caspase8、TNF-α 蛋白水平上调。另外，在乙型肝炎病毒相关性的 ACLF 患者中，电镜观察发现 ACLF 患者的肝细胞超微结构显示为 ER 结构扩张和破裂，以及相关实验表明在此类患者中的 UPR 三条通路均被激活，提示 ERS 可能参与了 ACLF 的病理机制。最新研究发现，咖啡因能通过抑制 GRP78，阻断脂多糖引起的 ERS，从而减少肝细胞凋亡[42]。还有研究发现，牛黄熊去氧胆酸可抑制 APAP 诱导肝脏损伤引起的 ERS 相关蛋白水平（如 CHOP、XBP1、p-EIF2α）的上调，从而减轻肝脏组织的损伤[43]。由此发现，ERS 可能参与了肝衰竭病理生理过程，而 ERS 抑制剂可能通过抑制相关信号通路缓解其对肝组织损伤和减少肝细胞的凋亡，从而避免肝脏功能受损。因此，进一步探讨 ERS 与肝衰竭发生机制可能会为临床治疗肝脏疾病提供新的思路。

3.7 ERS 与肝癌

肝细胞癌是最常见的原发性恶性肿瘤，包括肝癌在内的多种恶性肿瘤中均存在 ERS。众所周知，HBV 感染可增加肝细胞癌的发生，是我国肝细胞癌的主要病因。有文献报道，ERS 激活的 UPR 途径，如 ATF6α 和 IRE1α 通路可能在肝癌的发生中发挥重要作用[44-45]。最新研究发现，IRE1α 信号通路在肝细胞癌的发生中起着重要作用，如短期抑制 ATF6α 通路可能是治疗 NASH 和肝癌有效方法[46-47]。发现在二乙基亚硝胺治疗肝脏疾病方面，特异性地敲减了肝脏组织 IRE1 基因则有效缓解了肝癌的进展[48]。Lee 等[49]发现将肿瘤坏死因子超家族成员 10（TNFSF10）与非类固醇抗炎药塞来昔布联合应用于耐 TNFSF10/CD44 表达的肝癌细胞中，发现塞来昔布及其衍生物逆转了肝癌细胞对 TNFSF10 的耐药性，从而提高了临床疗效，这可能与塞来昔布激活 ERS 依赖性自噬有关。还有研究发现，去泛素化酶抑制剂（b-AP15）能诱导 ERS 阻断 Wnt1-Notch1 信号转导，扰乱细胞周期，降低细胞存活率，最终导致细胞凋亡[50]。杨志斌等人发现，源自 4，5-二芳基咪唑的新型氮杂环卡宾银Ⅰ复合物内的复合物 4C 可诱导肝癌细胞发生免疫原性细胞死亡，在肿瘤靶向治疗和抗肿瘤活性方面表现出优异的效果[51]。但是 ERS 在诱导肝癌细胞凋亡过程中具体机制作用尚不明确，而

且最终是否会抑制或促进肿瘤的生长仍然未有定论，故有关 ERS 及其介导的细胞凋亡在肝细胞癌方面的作用仍然需要更多的研究。

4 总结

近年来，ERS 与肝脏疾病研究已经受到越来越多的关注。ERS 是机体的一种自我保护机制，轻度 ERS 可能激活适应性 UPR，而重度 ERS 激活终末期 UPR，最终导致细胞凋亡。此外，终末期的 UPR 不仅参与了肝脏疾病的发生发展，可能还与代谢性疾病及肿瘤的发生发展也有着密切关系。因此，关于 ERS 与肝脏疾病的相关研究仍处于起步阶段，在肝脏疾病发生发展中的作用机制尚不清楚，仍需要进一步探讨。

作者贡献：李川负责查阅文章，撰写论文；吴云冲、杨颜颜、卢桃、刘玉娟、林世德负责论文的修改并最后定稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WALTER P，RON D. The unfolded protein response：from stress pathway to homeostatic regulation［J］. Science，2011，334（6059）：1081-1086. DOI：10.1126/science.1209038.

[2] CHEN X，CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment［J］. Nat Rev Cancer，2021，21（2）：71-88. DOI：10.1038/s41568-020-00312-2.

[3] ZHANG J，GUO J F，YANG N N，et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury［J］. Cell Death Dis，2022，13（12）：1051. DOI：10.1038/s41419-022-05444-x.

[4] HETZ C. The unfolded protein response：controlling cell fate decisions under ER stress and beyond［J］. Nat Rev Mol Cell Biol，2012，13（2）：89-102. DOI：10.1038/nrm3270.

[5] AJOOLABADY A，KAPLOWITZ N，LEBEAUPIN C，et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases［J］. Hepatology，2023，77（2）：619-639. DOI：10.1002/hep.32562.

[6] ZHANG Z Y，QIAN Q W，LI M，et al. The unfolded protein response regulates hepatic autophagy by sXBP1-mediated activation of TFEB［J］. Autophagy，2021，17（8）：1841-1855. DOI：10.1080/15548627.2020.1788889.

[7] AJOOLABADY A，WANG S Y，KROEMER G，et al. ER stress in cardiometabolic diseases：from molecular mechanisms to therapeutics［J］. Endocr Rev，2021，42（6）：839-871. DOI：10.1210/endrev/bnab006.

[8] HETZ C，CHEVET E，OAKES S A. Proteostasis control by the unfolded protein response［J］. Nat Cell Biol，2015，17（7）：829-838. DOI：10.1038/ncb3184.

[9] LUCHETTI F，CRINELLI R，CESARINI E，et al. Endothelial cells，endoplasmic reticulum stress and oxysterols［J］. Redox Biol，2017，13：581-587. DOI：10.1016/j.redox.2017.07.014.

[10] GREY M J，CLOOTS E，SIMPSON M S，et al. IRE1β negatively regulates IRE1α signaling in response to endoplasmic reticulum stress［J］. J Cell Biol，2020，219（2）：e201904048. DOI：10.1083/jcb.201904048.

[11] KARAGÖZ G E，ACOSTA-ALVEAR D，NGUYEN H T，et al. An unfolded protein-induced conformational switch activates mammalian IRE1［J］. eLife，2017，6：e30700. DOI：10.7554/eLife.30700.

[12] MAUREL M，CHEVET E，TAVERNIER J，et al. Getting RIDD of RNA：IRE1 in cell fate regulation［J］. Trends Biochem Sci，2014，39（5）：245-254. DOI：10.1016/j.tibs.2014.02.008.

[13] 陈顺宏，黄汉飞，林杰，等. 人参皂苷调节内质网应激影响细胞凋亡研究进展［J］. 临床医药实践，2020，29（10）:777-780.

[14] SONG Q，CHEN Y L，WANG J，et al. ER stress-induced upregulation of NNMT contributes to alcohol-related fatty liver development［J］. J Hepatol，2020，73（4）：783-793. DOI：10.1016/j.jhep.2020.04.038.

[15] HE E Q，MA Y R，KONG L，et al. Suppression of endoplasmic reticulum stress-associated pathways and hepatocyte apoptosis participates in the attenuation of betulinic acid on alcohol-provoked liver injury in mice［J］. Food Funct，2022，13（22）：11489-11502. DOI：10.1039/d2fo01042a.

[16] WREE A，BRODERICK L，CANBAY A，et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2013，10（11）：627-636. DOI：10.1038/nrgastro.2013.149.

[17] ABDELMALEK M F. Nonalcoholic fatty liver disease：another leap forward［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2021，18（2）：85-86. DOI：10.1038/s41575-020-00406-0.

[18] HORWATH J A，HURR C，BUTLER S D，et al. Obesity-induced hepatic steatosis is mediated by endoplasmic reticulum stress in the subfornical organ of the brain［J］. JCI Insight，2017，2（8）：e90170. DOI：10.1172/jci.insight.90170.

[19] DASGUPTA D，NAKAO Y，MAUER A S，et al. IRE1A stimulates hepatocyte-derived extracellular vesicles that promote inflammation in mice with steatohepatitis［J］. Gastroenterology，2020，159（4）：1487-1503.e17. DOI：10.1053/j.gastro.2020.06.031.

[20] MAIERS J L，MALHI H. Endoplasmic reticulum stress in metabolic liver diseases and hepatic fibrosis［J］. Semin Liver Dis，2019，39（2）：235-248. DOI：10.1055/s-0039-1681032.

[21] WANG J M，QIU Y N，YANG Z，et al. IRE1α prevents hepatic steatosis by processing and promoting the degradation of select microRNAs［J］. Sci Signal，2018，11（530）：eaao4617. DOI：10.1126/scisignal.aao4617.

[22] XU Y，HUANG X H，HUANGFU B X，et al. Sulforaphane ameliorates nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet via LPS/TLR4 in the gut-liver axis［J］. Nutrients，2023，15（3）：743. DOI：10.3390/nu15030743.

[23] SAHIN E，BAGCI R，BEKTUR AYKANAT N E，et al. Silymarin attenuated nonalcoholic fatty liver disease through the regulation of endoplasmic reticulum stress proteins GRP78 and XBP-1 in mice［J］. J Food Biochem，2020，44（6）：e13194. DOI：10.1111/jfbc.13194.

[24] ZHU J，WANG R W，XU T，et al. Salvianolic acid A attenuates

endoplasmic reticulum stress and protects against cholestasis-induced liver fibrosis via the SIRT1/HSF1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1277. DOI: 10.3389/fphar.2018.01277.

[25] NASIRI-ANSARI N, NIKOLOPOULOU C, PAPOUTSI K, et al. Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE (-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 818. DOI: 10.3390/ijms22020818.

[26] AO N, YANG J, WANG X C, et al. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway [J]. Hepatol Res, 2016, 46 (4): 343-353. DOI: 10.1111/hepr.12551.

[27] LATIF M U, SCHMIDT G E, MERCAN S, et al. NFATc1 signaling drives chronic ER stress responses to promote NAFLD progression [J]. Gut, 2022, 71 (12): 2561-2573. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325013.

[28] HAN H, XUE T L, LI J, et al. Plant sterol ester of α-linolenic acid improved non-alcoholic fatty liver disease by attenuating endoplasmic reticulum stress-triggered apoptosis via activation of the AMPK [J]. J Nutr Biochem, 2022, 107: 109072. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109072.

[29] 丁文斌，戴佳敏，张峰，等. 内质网应激在肝脏相关疾病中的研究进展 [J]. 基础医学与临床，2018，38 (2)：260-264. DOI：10.16352/j.issn.1001-6325.2018.02.025.

[30] WANG J C, DING L L, WANG K, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in cadmium-induced hepatocyte apoptosis and the protective effect of quercetin [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 241: 113772. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113772.

[31] QIU T, SHI J X, CHENG C, et al. Avicularin attenuates lead-induced impairment of hepatic glucose metabolism by inhibiting the ER stress-mediated inflammatory pathway [J]. Nutrients, 2022, 14 (22): 4806. DOI: 10.3390/nu14224806.

[32] BAUDI I, ISOGAWA M, MOALLI F, et al. Interferon signaling suppresses the unfolded protein response and induces cell death in hepatocytes accumulating hepatitis B surface antigen [J]. PLoS Pathog, 2021, 17 (5): e1009228. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009228.

[33] LEE H, INN K S, KIM H, et al. Upregulation of endoplasmic reticulum stress and reactive oxygen species by naturally occurring mutations in hepatitis B virus core antigen [J]. J Gen Virol, 2015, 96 (7): 1850-1854. DOI: 10.1099/vir.0.000134.

[34] WANG J, KANG R Y, HUANG H, et al. Hepatitis C virus core protein activates autophagy through EIF2AK3 and ATF6 UPR pathway-mediated MAP1LC3B and ATG12 expression [J]. Autophagy, 2014, 10 (5): 766-784. DOI: 10.4161/auto.27954.

[35] WANG X Y, WEI Z Q, LAN T Y, et al. CCDC88A/GIV promotes HBV replication and progeny secretion via enhancing endosomal trafficking and blocking autophagic degradation [J]. Autophagy, 2022, 18 (2): 357-374. DOI: 10.1080/15548627.2021.1934271.

[36] RÍOS-OCAMPO W A, NAVAS M C, BUIST-HOMAN M, et al. Hepatitis C virus proteins core and NS5A are highly sensitive to oxidative stress-induced degradation after eIF2α/ATF4 pathway activation [J]. Viruses, 2020, 12 (4): 425. DOI: 10.3390/v12040425.

[37] WU S X, YE S S, HONG Y X, et al. Hepatitis B virus small envelope protein promotes hepatocellular carcinoma angiogenesis via endoplasmic reticulum stress signaling to upregulate the expression of vascular endothelial growth factor A [J]. J Virol, 2022, 96 (4): e0197521. DOI: 10.1128/JVI.01975-21.

[38] LV X R, KONG J, CHEN W D, et al. The role of the apelin/APJ system in the regulation of liver disease [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 221. DOI: 10.3389/fphar.2017.00221.

[39] MAIERS J L, KOSTALLARI E, MUSHREF M, et al. The unfolded protein response mediates fibrogenesis and collagen I secretion through regulating TANGO1 in mice [J]. Hepatology, 2017, 65 (3): 983-998. DOI: 10.1002/hep.28921.

[40] HARRIS T R, BETTAIEB A, KODANI S, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuates hepatic fibrosis and endoplasmic reticulum stress induced by carbon tetrachloride in mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 286 (2): 102-111. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.022.

[41] SU W, TAI Y, TANG S H, et al. Celecoxib attenuates hepatocyte apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in thioacetamide-induced cirrhotic rats [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (28): 4094-4107. DOI: 10.3748/wjg.v26.i28.4094.

[42] HU X W, LI X M, WANG A M, et al. Caffeine alleviates acute liver injury by inducing the expression of NEDD4L and deceasing GRP78 level via ubiquitination[J]. Inflamm Res, 2022, 71(10/11): 1213-1227. DOI: 10.1007/s00011-022-01603-0.

[43] TORRES S, BAULIES A, INSAUSTI-URKIA N, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure [J]. Gastroenterology, 2019, 157 (2): 552-568. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.023.

[44] SHUDA M, KONDOH N, IMAZEKI N, et al. Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis [J]. J Hepatol, 2003, 38 (5): 605-614. DOI: 10.1016/s0168-8278 (03) 00029-1.

[45] VANDEWYNCKEL Y P, LAUKENS D, BOGAERTS E, et al. Modulation of the unfolded protein response impedes tumor cell adaptation to proteotoxic stress: a PERK for hepatocellular carcinoma therapy [J]. Hepatol Int, 2015, 9 (1): 93-104. DOI: 10.1007/s12072-014-9582-0.

[46] LEE E J, CHIANG W C J, KROEGER H, et al. Multiexon deletion alleles of ATF6 linked to Achromatopsia [J]. JCI Insight, 2020, 5 (7): e136041. DOI: 10.1172/jci.insight.136041.

[47] CHIANG W C, CHAN P, WISSINGER B, et al. Achromatopsia mutations target sequential steps of ATF6 activation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (2): 400-405. DOI: 10.1073/pnas.1606387114.

[48] WU Y, SHAN B, DAI J L, et al. Dual role for inositol-requiring enzyme 1α in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice [J]. Hepatology,

2018，68（2）：533-546. DOI：10.1002/hep.29871.

[49] LEE S H，MOON H J，LEE Y S，et al. Potentiation of TRAIL-induced cell death by nonsteroidal anti-inflammatory drug in human hepatocellular carcinoma cells through the ER stress-dependent autophagy pathway[J]. Oncol Rep，2020，44(3)：1136-1148. DOI：10.3892/or.2020.7662.

[50] DING Y M，CHEN X Y，WANG B，et al. Deubiquitinase inhibitor b-AP15 activates endoplasmic reticulum（ER）stress and inhibits Wnt/Notch1 signaling pathway leading to the reduction of cell survival in hepatocellular carcinoma cells[J]. Eur J Pharmacol，2018，825：10-18. DOI：10.1016/j.ejphar.2018.02.020.

[51] YANG Z B，BIAN M L，LV L，et al. Tumor-targeting NHC-Au（I）complex induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. J Med Chem，2023，66（6）：3934-3952. DOI：10.1021/acs.jmedchem.2c01798.

（收稿日期：2023-07-17；修回日期：2023-10-18）
（本文编辑：邹琳）